

分子高速アラインメントツール

FlexS

活性化化合物の 3 次元構造を利用した新規リード化合物の設計方法として、リガンド分子群の共通ファーマコフォアの推測や 3D-QSAR 解析などが利用されています。これらの解析を行うには、複数のリガンド分子の重ね合わせ構造を得ることが前提となります。FlexS¹ はリガンド構造から予測されるファーマコフォアフィーチャーの投影点をベースとして構造アラインメントを行い、妥当な重ね合わせ構造を高速に求めるツールです。また、高速なスクリーンモードを利用することで受容体構造を用いずに化合物の 3 次元構造のみを使用したバーチャルスクリーニングに適用できます。

FlexSの特徴

✓ アラインメントアルゴリズム:

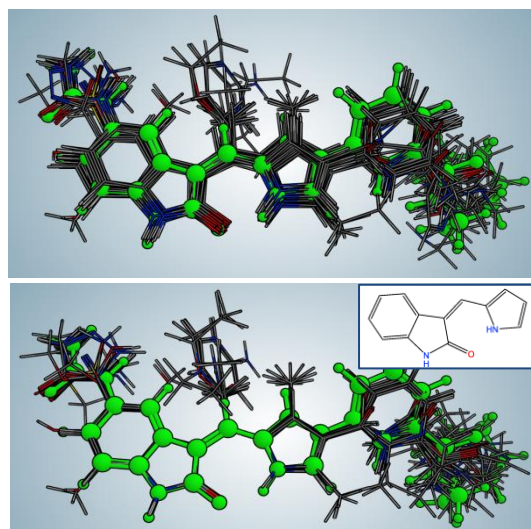
重ね合わせる化合物構造をフラグメント化し、フラグメント単位でテンプレート構造上に配置します。配置はファーマコフォアの投影点の一致(水素結合、イオン結合、疎水性相互作用)と vdW 体積のオーバーラップに基づいてスコア化し評価します。置かれたフラグメントから残った構造を伸ばしながら全体の重ね合わせ構造を得ます。

✓ 計算速度:

FlexS は、リガンド分子対の重ね合わせを1分子あたり数秒から 1 分程度で行います。重ね合わせの基準となる母核を指定することで、より高速に重ね合わせを行うことが可能です。

✓ 重ね合わせモード:

剛体アラインメントもしくはフレキシブルアラインメントのどちらかを指定します。テンプレート構造は常に剛体で取り扱われますので、最安定構造や活性構造などの基準となる 3 次元構造が必要です。その他、活性化化合物の 3 次元構造を利用したスクリーニングモードも用意されています。



62 個の PDK1 阻害剤の重ね合わせ構造
テンプレートは PDB: 2PE2 のリガンド構造(緑、球棒)を使用²
上図:母核指定なし、計算時間 194 秒。下図:母核指定あり、計算時間 6 秒。
母核構造は下図右上(Windows 7 64bit、Core i7 2.8GHz、8 GB memory)

FlexS-C (オプションモジュール)

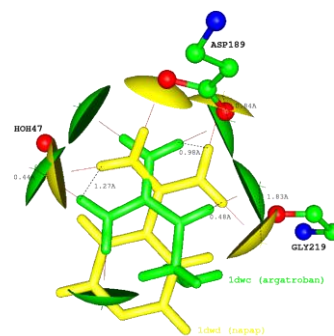
FlexS-C は、テンプレート構造にアラインメントしながらコンビケム合成を行う FlexS のオプションモジュールです。既に置かれた部分構造を再利用するため、各アラインメント構造は数秒で出力されます。

(1) Lemmen, C. *et al.* FLEXS: A Method for Fast Flexible Ligand Superposition. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4502-4520.

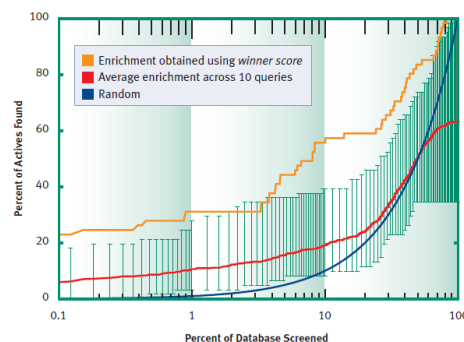
(2) Mohamed, D. M. A. *et al.* Combined 3D-QSAR Modeling and Molecular Docking Study on Indolinone Derivatives as Inhibitors of 3-Phosphoinositide-Dependent Protein Kinase-1. *J. Chem. Inf. Model.* **2008**, *48*, 1760-1772.

FlexS 解析例

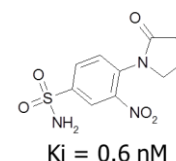
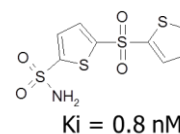
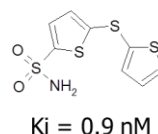
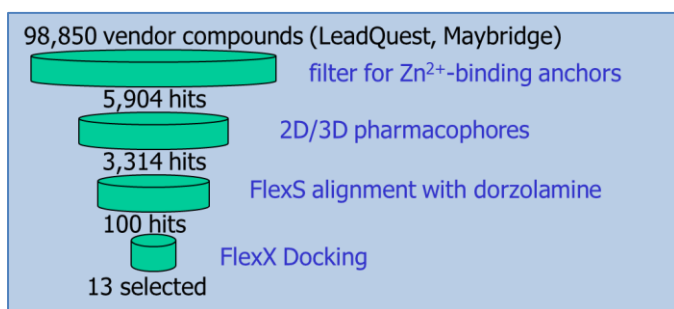
[1] FlexS で NAPAP(黄)と argatroban(緑)を重ね合わせることで、受容体の相互作用点を見出しました。その相互作用点は、thrombin 受容体 (HOH47, Asp189, Gly219) のファーマコフォアフィーチャーの座標と完全に一致しています。



[2] 参照構造として活性化化合物構造を使い、BioNet のライブラリーから最も活性の高い 10 個の CDK2 阻害剤を抽出しました。その濃縮係数は平均で 12 を超え、最大 30 にまで及んでいます³。



[3] スクリーンモードを利用した Ligand Based Virtual Screening の例です。約 10 万件の試薬カタログの中から FlexS とドッキングプログラムを併用して Carbonic Anhydrase 阻害剤を発見しています⁴。



(3) Gastreich, M. *et al.* Addressing the Virtual Screening Challenge-The Flex* Approach, in *Virtual Screening in Drug Discovery*. Eds. Alvarez, J. and Shoichet, B. pp. 25-46, CRC Press, London, UK (2005)

(4) Grüneberg, S. *et al.* Successful Virtual Screening for Novel Inhibitors of Human Carbonic Anhydrase: Strategy and Experimental Confirmation. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3588.

対応プラットフォーム

Windows、Linux x86 32bit / 64bit

- 詳細につきましては、お問い合わせください。
- 記載の商品名は各社の商標または登録商標です。
- 本カタログの記載内容は予告なく変更される場合があります。



BioSolveIT 社日本総代理店

株式会社 モルシス

〒104-0032 東京都中央区八丁堀三丁目 19 番 9 号 ジオ八丁堀

Phone: 03-3553-8030

FAX: 03-3553-8031

URL: <https://www.molsis.co.jp/>

E-mail: sales@molsis.co.jp